

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/34200 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K [DE/DE]; Galenberger Weg 9, 56653 Wehr (DE).  
THEOBALD, Frank [DE/DE]; Eifelstrasse 65, 53498  
Bad Breisig (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12068
- (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Oktober 2001 (18.10.2001) (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, KR, US.
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 53 375.2 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEGEN, Anja
- Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS COMPRISING PHOTSENSITIVE ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT LICHTEMPFLINDLICHEN WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to transdermal therapeutic systems (TTS) whose structure consists of a polymer matrix, which contains active substances, and of a backing layer. The inventive systems comprise a content of at least one photosensitive active substance and are characterized in that said TTS contain at least one colorless substance. The colorless substance absorbs light in the UV region, does not have any inherent pharmacological action, is dispersed or dissolved in the polymer matrix of the TTS, and/or is homogeneously distributed in the backing layer of the TTS.

(57) Zusammenfassung: Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, sind dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.

WO 02/34200 A2

Transdermale therapeutische Systeme mit lichtempfindlichen Wirkstoffen.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS), die lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten. Insbesondere betrifft die Erfindung TTS, die ein transparentes oder farblos-transparentes Aussehen haben.

10 Verschiedene pharmazeutisch wirksame Substanzen, z. B. Nicotin oder Nifedipin, weisen eine hohe Lichtempfindlichkeit auf. Bei Arzneimittelzubereitungen, die solche lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten, kann es unter Einwirkung des Tages- bzw. Sonnenlichts zu einer photochemischen Zer-  
15 setzung des Wirkstoffs und infolgedessen zu einer signifikanten Verringerung des Wirkstoffgehalts kommen, wenn die Wirksubstanzen während der Lagerung der Zubereitungen bis zum Zeitpunkt der Applikation, oder während der Applikationsdauer, nicht vor Lichtzutritt geschützt werden.

20 Bei den klassischen Applikationsformen, wie z. B. oralen, parenteralen oder conjunctival zu applizierenden Darreichungsformen, wird eine ausreichende Stabilität gegen Lichteinwirkung meist bereits dadurch erhalten, daß eine  
25 geeignete Primär- oder Sekundärverpackung gewählt wird, die den Zutritt von Tageslicht zum Wirkstoff verhindert. Da zwischen der Entnahme der Zubereitung aus der Verpackung und ihrer Verabreichung in der Regel nur ein kurzer Zeitraum liegt, ist eine Zersetzung des Wirkstoffs infolge von  
30 Lichteinwirkung bei diesen Arzneiformen weitgehend ausgeschlossen. Falls eine längere Applikationsdauer erforderlich ist, wie z. B. bei der Anwendung von Infusionslösungen, so erfolgt die Applikation meist stationär, wobei eingefärbte oder sekundärverpackte Infusionsflaschen verwendet

werden können, um die lichtempfindlichen Wirkstoffe vor Zersetzung zu schützen.

Die genannten Maßnahmen sind in der Regel ausreichend, um die Stabilität des zu applizierenden Wirkstoffs während der Lagerung bzw. während der Applikationsdauer zu gewährleisten.

Von diesen klassischen Applikationsformen unterscheiden sich allerdings die transdermalen therapeutischen Systeme (TTS). Diese stellen mit Wirkstoff beladene Systeme dar, wobei die Wirkstoffe in selbstklebenden oder nichtselbstklebenden Polymeren unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung enthalten sind. Die enthaltenen Wirkstoffe werden kontinuierlich über einen längeren Zeitraum an die Haut des Patienten abgegeben, d. h. ein TTS wird auf die Haut appliziert und verbleibt dort für einen längeren Zeitraum, beispielsweise einige Stunden bis mehrere Tage.

Infolgedessen ist der Wirkstoff bei den genannten Applikationsformen (TTS) auch während der Applikationsdauer, abhängig vom jeweiligen Applikationsort, mehr oder weniger stark dem Tageslicht ausgesetzt und kann während seiner Applikationsdauer einen signifikanten, nicht vernachlässigbaren Wirkstoffverlust erfahren. Dies kann im Extremfall, beispielsweise bei besonders lichtempfindlichen Wirksubstanzen, zum Unterschreiten der therapeutisch notwendigen Wirkstoffzufuhr führen und damit den Therapieerfolg gefährden.

Bei auf dem Markt befindlichen TTS, die lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten, wird das Problem in der Regel dadurch gelöst, daß eine aluminisierte oder lackierte Abdeckfolie verwendet wird. Diese bildet die Rückschicht des Systems und bedeckt die wirkstoffhaltige Matrix nach außen hin, so daß der Zutritt des Tageslichts zur wirkstoffhaltigen Ma-

trix minimiert wird und dadurch der Wirkstoff vor der Zersetzung durch Sonnenlicht geschützt wird.

Beispielsweise wird in DE-A1-199 12 623 vorgeschlagen, zur  
5 Verbesserung der Stabilität lichtempfindlicher TTS diese mit eingefärbten Kunststofffolien als Abdeckfolien auszustatten.

Diese Methode des Lichtschutzes unter Verwendung aluminisierter, lackierter oder eingefärbter Abdeckfolien kann jedoch in einigen Fällen unerwünscht sein oder zu Problemen oder Nachteilen führen.

Die Einfärbung oder Aluminisierung von hochflexiblen Kunststofffolien ist in der Regel schwierig und bietet keinen zuverlässigen Lichtschutz, da infolge von Dehnung der Folie  
15 Risse in der Farbschicht oder in der Aluminiumbedampfungsschicht entstehen können, die partiell den Eintritt von Licht in die wirkstoffhaltige Polymermatrix ermöglichen und damit zum Abbau des Wirkstoffs in der Matrix führen können.

20 Als Alternative zu eingefärbten oder aluminiumbeschichteten Abdeckfolien bieten sich flexible, eingefärbte Gewebe an, die zuweilen hochelastisch sein können. Sie weisen jedoch den Nachteil auf, daß sie für eine mehrtägige Anwendung in der Regel nicht geeignet sind, weil sie den dabei auftretenden Umwelteinflüssen, insbesondere beim Duschen, Schwitzen, Saunabesuch etc., nicht standzuhalten vermögen.

Aluminisierte, lackierte oder eingefärbte Abdeckfolien haben zudem den Nachteil, daß sie optisch sehr auffallend  
30 sind und zu einer Stigmatisierung des Patienten führen können. Der Patient kann beim Tragen von TTS mit solchen Abdeckfolien als "kranke" Person erkennbar werden, was zu sozialen Ausgrenzungen und auf Seite des Patienten zu einer mangelnden Compliance oder Akzeptanz führen kann.  
35

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, trans-  
dermal applizierbare Arzneistoffzubereitungen mit einem Ge-  
halt an lichtempfindlichen Wirkstoffen bereitzustellen, bei  
5 welchen die Stabilität gegenüber Lichteinflüssen erhöht  
ist, ohne daß die vorstehend genannten Nachteile auftreten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß bei  
transdermalen therapeutischen Systemen (TTS), deren Aufbau  
10 eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht  
umfaßt, und welche einen Gehalt an mindestens einem licht-  
empfindlichen Wirkstoff aufweisen, mindestens eine im UV-  
Bereich absorbierende, farblose Substanz in der wirkstoff-  
haltigen Matrix homogen verteilt wird, z. B. in gelöster  
15 oder dispergierter Form, und/oder daß eine derartige Sub-  
stanz in dessen Rückschicht (Abdeckfolie) homogen verteilt  
ist. Die im UV-Bereich absorbierende Substanz hat keine ei-  
gene pharmakologische Wirkung, d. h. sie ist selbst nicht  
therapeutisch wirksam.

20 Lichtempfindliche Wirkstoffe sind beispielsweise Nicotin,  
oder Wirkstoffe aus der Gruppe der Dihydropyridinderivate,  
z. B. Nifedipin oder Lacidipin, oder Gestagene, Vitamin B  
12 und Antibiotika, sowie Salze solcher lichtempfindlicher  
25 Stoffe.

Durch die Anwesenheit einer UV-absorbierenden, farblosen  
Substanz wird es ermöglicht, TTS herzustellen, die eine  
transparente Rückschicht und/oder eine transparente Wirk-  
30 stoffmatrix aufweisen, und bei denen dennoch der Schutz der  
lichtempfindlichen Wirkstoffe vor lichtbedingter Zersetzung  
gewährleistet ist. Besonders vorteilhaft ist, daß auf diese  
Weise TTS hergestellt werden können, die vollkommen trans-  
parent sind und deshalb während des Tragens auf der Haut  
35 wenig auffallen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn

das TTS gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform transparent und farblos ausgestaltet ist, wenn also sowohl die Rückschicht (Abdeckfolie) als auch die Polymermatrix, und gegebenenfalls weitere Schichten, transparent und farblos sind.

Als Materialien für die Abdeckfolie der erfindungsgemäßen TTS werden vorzugsweise transparente Folien aus Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Ethylen-Vinyl-Acetat, Polyethylenterephthalat (PET) oder Mischungen solcher Polymere verwendet.

Die wirkstoffhaltige Polymermatrix der erfindungsgemäßen TTS kann ein- oder mehrschichtig sein; vorzugsweise hat sie haftklebende Eigenschaften. Sie ist mit der Rückschicht (Abdeckfolie) fest verbunden bzw. bildet mit dieser ein Laminat. Die hautseitige, haftklebende Oberfläche der Polymermatrix wird üblicherweise von einer abziehbaren Schutzschicht oder Schutzfolie bedeckt, die vor der Applikation entfernt wird. Auch diese Schutzfolie kann lichtundurchlässig ausgestaltet sein.

Als Grundmaterialien für die Polymermatrix der erfindungsgemäßen TTS werden bevorzugt Polyacrylate, Polyisobutylene, Polydimethylsiloxane, Styrol-Isopren-Block-Copolymere oder Isoprenpolymere mit oder ohne synthetischen oder partial-synthetischen Polymeren verwendet.

In jedem Fall wird durch die Anwesenheit einer im UV-Bereich absorbierenden Substanz, auch UV-Absorber oder UV-Blocker genannt, bewirkt, daß der lichtempfindliche Wirkstoff vor photochemischer Zersetzung geschützt wird.

Unter UV-Bereich wird der Bereich des elektromagnetischen Spektrums verstanden, der zwischen 100 nm und 400 nm liegt. Für den vorgesehenen Zweck ist es in den meisten Fällen ausreichend, wenn die UV-absorbierende(n) Substanz(en) im

Bereich von 250 nm bis 400 nm absorbieren. Bevorzugt werden solche UV-absorbierende Substanzen verwendet, die im UV-A-Bereich und/oder im UV-B-Bereich absorbieren (sogenannte UV-A-Absorber oder UV-B-Absorber).

5

Hinsichtlich der Auswahl des UV-Absorbers wird bevorzugt, daß dessen Absorptionsmaximum innerhalb desjenigen Wellenlängenbereichs liegt, durch welchen die Zersetzung des verwendeten Wirkstoffs verursacht wird.

10

Um einen Schutz vor photochemischer Zersetzung über einen breiteren UV-Spektralbereich zu erreichen, ist es vorteilhaft, wenn die erfindungsgemäßen TTS eine Kombination von mindestens zwei im UV-Bereich absorbierenden Substanzen enthalten, die unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen.

15

Grundsätzlich werden bevorzugt solche UV-Absorber eingesetzt, deren Unbedenklichkeit bei der Verwendung in Kosmetikprodukten bereits nachgewiesen wurde, oder deren Anwendung auf der Haut toxikologisch unbedenklich ist.

20

Der gesamte Mengenanteil des/der zugesetzten UV-Absorber liegt vorzugsweise im Bereich von 1-20 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 5-10 Gew.-%, jeweils bezogen auf ein TTS.

25

Die im UV-Bereich absorbierende(n) Substanz(en) wird/werden bevorzugt aus Gruppe ausgewählt, die p-Aminobenzoessäure und Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylamino-benzoessäure-2-ethyl-hexylester, 4-bis(polyethoxyl)amino-benzoessäure-polyethoxyethylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, sowie 3-Benzyliden-bornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise 3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzyl-

35

idenbornan-2-on, 3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat, sowie 2,4,6-Triani-  
5 lin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylenebenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin (=TEA)-Salze, 2-Cyan-3,3-diphenyl-acrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan,  
10 sowie Benzophenone oder Benzophenon-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfaßt.

Die Erfindung und ihre vorteilhaften Eigenschaften werden anhand des folgenden Beispiels näher erläutert.

15

#### Beispiel:

Es wurden zwei Formulierungen (A, B) eines lichtempfindlichen Wirkstoffs aus der Gruppe der Gestagene hergestellt,  
20 die sich in ihrer Zusammensetzung dadurch unterscheiden, daß die eine Formulierung (B) 10 Gew.-% eines UV-Absorbers enthielt, während die andere Formulierung (A) bei ansonsten gleicher Zusammensetzung keinen UV-Absorber enthielt. Beide haftklebenden wirkstoffhaltigen Lamine wurden mit einer  
25 transparenten Abdeckfolie aus PET ausgestattet, wodurch ein "TTS" erhalten wurde.

Die Zusammensetzung der Formulierung (B) ist wie folgt:  
(alle Angaben in Gew.-%)

30

2,0 % Gestagen  
87,6 % Acrylatpolymer  
0,4 % Vernetzer  
10,0 % Eusolex® 6300

35



Eusolex® 6300 (Fa. Merck, Darmstadt) ist ein öllöslicher UV-B-Absorber (3-(4-Methylenbenzyliden)-campher).

Zur Prüfung der Lichtschutzwirkung wurden beide mit PET-Folie bedeckten TTS-Formulierungen mit Xenon-Licht gemäß der ICH-Guideline "Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products" (CPMP/ICH/279/95) bestrahlt. Die Bestrahlungszeit betrug 7 h, als Bestrahlungsquelle wurde eine Xenon-Lampe verwendet. Die verwendete Lichtquelle produziert konstruktionsbedingt eine Lichtabgabe vergleichbar mit dem D65/ID65-Emissionsstandard.

Anschließend wurde der Wirkstoffgehalt in den TTS bestimmt. Die Ergebnisse sind in FIG. 1 graphisch dargestellt.

Es zeigte sich, daß bei der TTS-Formulierung (B), welche UV-Absorber enthielt, ca. 95 % des eingesetzten lichtempfindlichen Wirkstoffs wiedergefunden werden konnte, während bei der TTS-Formulierung (A), die keinen UV-Absorber enthielt, nach der Bestrahlung lediglich 46 % der ursprünglich vorhandenen Wirkstoffmenge nachgewiesen werden konnten. Dies zeigt, daß der erfindungsgemäß vorgeschlagene Zusatz von UV-Absorbern die photochemische Zersetzung von Wirkstoffen verhindert und es somit ermöglicht, TTS mit einem Gehalt an lichtempfindlichen Wirkstoffen als transparente TTS herzustellen und damit deren Akzeptanz oder Compliance zu verbessern.

### Ansprüche

1. Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rück-  
5 schicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS  
10 dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.

2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einer transparenten Rückschicht ausgestattet sind, wobei  
15 bei als Rückschicht vorzugsweise eine transparente Folie aus Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Ethylen-Vinyl-Acetat oder Mischungen solcher Polymere verwendet wird.

20 3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht farblos transparent ist.

4. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das wirkstoffhaltige Reservoir transparent,  
25 bevorzugt farblos transparent ist.

5. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es insgesamt transparent ist, bevorzugt transparent und farblos.

30

6. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix im wesentlichen aus Polymeren hergestellt ist, die aus der Polyacrylate, Polyisobutylene, Polydimethylsiloxane, Styrol-

Isopren-Block-Copolymere, Isoprenpolymere mit oder ohne synthetischen oder partialsynthetischen Polymeren umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

5 7. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die UV-absorbierende Substanz(en) in einem Anteil von 1-20 Gew.-% enthalten, vorzugsweise von 5-10 Gew.-%.

10 8. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die im UV-Bereich absorbierende Substanz(en) im UV-A und/oder UV-B-Bereich absorbiert bzw. absorbieren, vorzugsweise im Wellenlängenbereich von 250-400 nm.

15 9. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die im UV-Bereich absorbierende(n) Substanz(en) aus Gruppe ausgewählt ist/sind, die p-Aminobenzoesäure und Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylaminobenzoesäure-2-ethyl-hexylester, 4-bis(polyethoxyl)aminobenzoesäure-polyethoxyethylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, sowie 3-Benzylidenbornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise 3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzylidenbornan-2-on, 3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat, sowie 2,4,6-Trianilin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin(=TEA)-Salze, 2-Cyan-3,3-diphenylacrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophe-

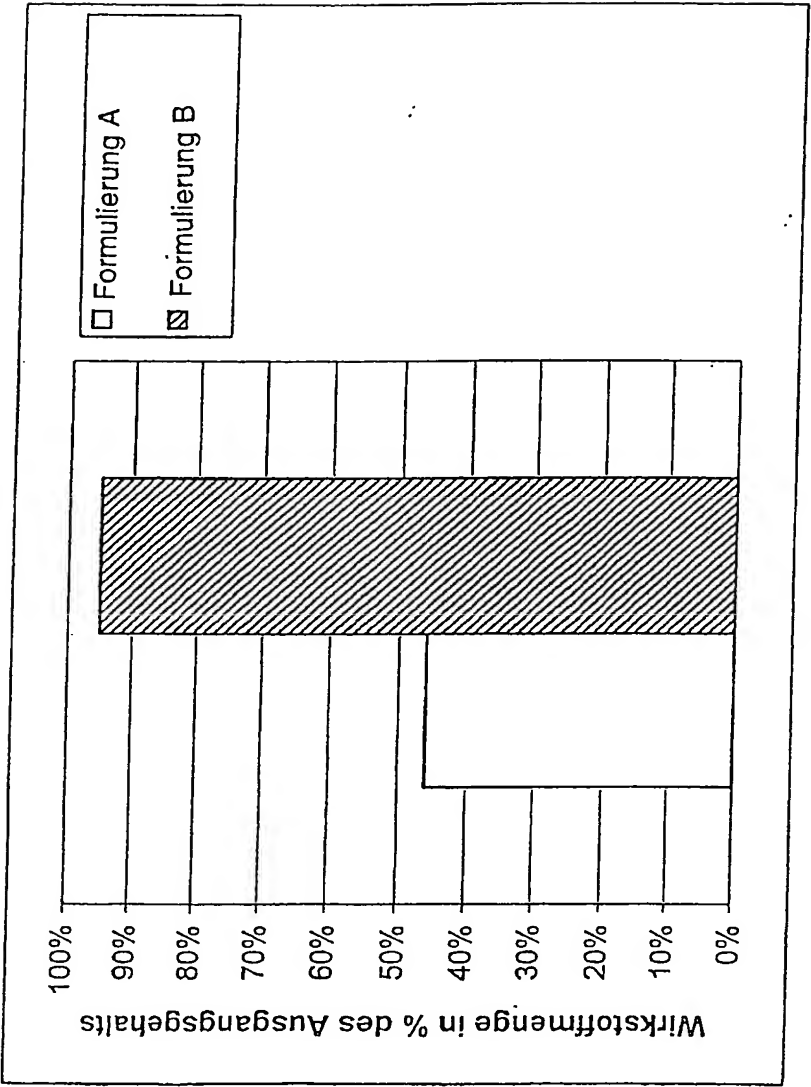
20  
25  
30  
35

non-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfaßt.

5 10. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Absorptionsmaximum der im UV-Bereich absorbierenden Substanz innerhalb desjenigen Wellenlängenbereichs liegt, durch welchen die Zersetzung des verwendeten Wirkstoffs verursacht wird.

10 11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von mindestens zwei im UV-Bereich absorbierenden Substanzen enthalten, die unterschiedliche Absorptionsmaxima aufwei-  
15 sen.

FIG. 1



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/034200 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/70**

**THEOBALD, Frank** [DE/DE]; Eifelstrasse 65, 53498  
Bad Breisig (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12068

(74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Oktober 2001 (18.10.2001)

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: JP, KR, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) **Angaben zur Priorität**:  
100 53 375.2 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE

**Veröffentlicht**:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**  
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts**: 30. Januar 2003

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): DEGEN, Anja**  
[DE/DE]; Galenberger Weg 9, 56653 Wehr (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title**: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS COMPRISING PHOTSENSITIVE ACTIVE SUBSTANCES

(54) **Bezeichnung**: TRANSDERMALE THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT LICHTEMPFLINDLICHEN WIRKSTOFFEN

(57) **Abstract**: The invention relates to transdermal therapeutic systems (TTS) whose structure consists of a polymer matrix, which contains active substances, and of a backing layer. The inventive systems comprise a content of at least one photosensitive active substance and are characterized in that said TTS contain at least one colorless substance. The colorless substance absorbs light in the UV region, does not have any inherent pharmacological action, is dispersed or dissolved in the polymer matrix of the TTS, and/or is homogeneously distributed in the backing layer of the TTS.

(57) **Zusammenfassung**: Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, sind dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.

WO 02/034200 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/EP 01/12068

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 199 12 623 A (LTS) 28 September 2000 (2000-09-28) cited in the application claims	1-11
A	----- DATABASE WPI Section Ch, Week 199540 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1995-307213 XP002212205 & JP 07 204251 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 8 August 1995 (1995-08-08) abstract	1-11
A	----- WO 91 09731 A (ALZA) 11 July 1991 (1991-07-11) claims	1-11
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 September 2002

Date of mailing of the international search report

18/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No  
PCT/EP 01/12068

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 53 983 A (BEIERSDORF) 10 June 1999 (1999-06-10) claims page 6, line 2 - line 31 ----	1-11
A,P	EP 1 129 696 A (BEIERSDORF) 5 September 2001 (2001-09-05) claims examples ----	1-11
A,P	WO 01 66077 A (BASF) 13 September 2001 (2001-09-13) claims table 1 -----	1-11



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12068

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19912623	A	28-09-2000	DE 19912623 A1	28-09-2000
			AU 3809100 A	09-10-2000
			CN 1343117 T	03-04-2002
			WO 0056289 A1	28-09-2000
			EP 1162957 A1	19-12-2001
			TR 200102604 T2	21-01-2002
JP 7204251	A	08-08-1995	NONE	
WO 9109731	A	11-07-1991	US 5077104 A	31-12-1991
			AT 166029 T	15-05-1998
			AU 639073 B2	15-07-1993
			AU 7167491 A	24-07-1991
			CA 2032446 A1	22-06-1991
			DE 69032313 D1	18-06-1998
			DE 69032313 T2	03-09-1998
			DK 506860 T3	08-03-1999
			EP 0506860 A1	07-10-1992
			ES 2114885 T3	16-06-1998
			FI 922811 A	17-06-1992
			IE 904541 A1	03-07-1991
			KR 153745 B1	16-11-1998
			NZ 236487 A	23-12-1992
			PT 96221 A , B	30-09-1991
			WO 9109731 A1	11-07-1991
			US 5256956 A	26-10-1993
			US 5268209 A	07-12-1993
			ZA 9010132 A	30-10-1991
DE 19753983	A	10-06-1999	DE 19753983 A1	10-06-1999
EP 1129696	A	05-09-2001	DE 10008895 A1	30-08-2001
			EP 1129696 A2	05-09-2001
			US 2001022966 A1	20-09-2001
WO 0166077	A	13-09-2001	DE 10010814 A1	13-09-2001
			AU 4419301 A	17-09-2001
			WO 0166077 A1	13-09-2001

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ☐ nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12068

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	DE 199 12 623 A (LTS) 28. September 2000 (2000-09-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199540 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1995-307213 XP002212205 & JP 07 204251 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 8. August 1995 (1995-08-08) Zusammenfassung ---	1-11
A	WO 91 09731 A (ALZA) 11. Juli 1991 (1991-07-11) Ansprüche ---	1-11
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. September 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12068

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 53 983 A (BEIERSDORF) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Ansprüche Seite 6, Zeile 2 - Zeile 31 ----	1-11
A,P	EP 1 129 696 A (BEIERSDORF) 5. September 2001 (2001-09-05) Ansprüche Beispiele ----	1-11
A,P	WO 01 66077 A (BASF) 13. September 2001 (2001-09-13) Ansprüche Tabelle 1 -----	1-11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In dieses Aktenzeichen

PCT/EP 01/12068

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19912623 A	28-09-2000	DE 19912623 A1	28-09-2000
		AU 3809100 A	09-10-2000
		CN 1343117 T	03-04-2002
		WO 0056289 A1	28-09-2000
		EP 1162957 A1	19-12-2001
		TR 200102604 T2	21-01-2002
JP 7204251 A	08-08-1995	KEINE	
WO 9109731 A	11-07-1991	US 5077104 A	31-12-1991
		AT 166029 T	15-05-1998
		AU 639073 B2	15-07-1993
		AU 7167491 A	24-07-1991
		CA 2032446 A1	22-06-1991
		DE 69032313 D1	18-06-1998
		DE 69032313 T2	03-09-1998
		DK 506860 T3	08-03-1999
		EP 0506860 A1	07-10-1992
		ES 2114885 T3	16-06-1998
		FI 922811 A	17-06-1992
		IE 904541 A1	03-07-1991
		KR 153745 B1	16-11-1998
		NZ 236487 A	23-12-1992
		PT 96221 A ,B	30-09-1991
		WO 9109731 A1	11-07-1991
		US 5256956 A	26-10-1993
		US 5268209 A	07-12-1993
		ZA 9010132 A	30-10-1991
DE 19753983 A	10-06-1999	DE 19753983 A1	10-06-1999
EP 1129696 A	05-09-2001	DE 10008895 A1	30-08-2001
		EP 1129696 A2	05-09-2001
		US 2001022966 A1	20-09-2001
WO 0166077 A	13-09-2001	DE 10010814 A1	13-09-2001
		AU 4419301 A	17-09-2001
		WO 0166077 A1	13-09-2001